

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service with sufficient postage as First Class Mail, in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Va. 22313-1450

Dated: December 8, 2003 Signature: E. Sheffield

(Eileen Sheffield)

cket No.: NY-HUBR-1253-US (10314389)

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Patent Application of:  
Hogfen, et al.

Application No.: 10/714,568

Group Art Unit: N/A

Filed: November 13, 2003

Examiner: Not Yet Assigned

For: NOVEL HYDROXYINDOLES, THEIR USE  
AS INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE  
4, AND PROCESSES FOR PREPARING THEM

**CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria VA. 22313-1450

Dear Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

Country	Application No.	Date
Germany	102 53 426.8	November 15, 2002

In support of this claim, a certified copy of the said original foreign application is filed herewith.

Applicant believes no fee is due with this response. However, if a fee is due, please charge our Deposit Account No. 50-0624, under Order No. NY-HUBR-1253-US from which the undersigned is authorized to draw.

Dated: December 8, 2003

Respectfully submitted,

By James R. Crawford

James R. Crawford

Registration No.: 39,155

FULBRIGHT & JAWORSKI L.L.P.

666 Fifth Avenue

New York, New York 10103

(212) 318-3000

(212) 318-3400 (Fax)

Attorneys for Applicant



# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung



**Aktenzeichen:**

102 53 426.8

**Anmeldetag:**

15. November 2002

**Anmelder/Inhaber:**

elbion AG, Radebeul/DE

**Bezeichnung:**

Neue Hydroxyindole, deren Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und Verfahren zu deren Herstellung

**IPC:**

C 07 C, A 61 K, A 61 K



**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 24. September 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

**Brosig**

# WEICKMANN & WEICKMANN

Patentanwälte  
European Patent Attorneys · European Trademark Attorneys

DIPL.-ING. H. WEICKMANN (bis 31.1.01)  
DIPL.-ING. F. A. WEICKMANN  
DIPL.-CHEM. B. HUBER  
DR.-ING. H. LISKA  
DIPL.-PHYS. DR. J. PRECHTEL  
DIPL.-CHEM. DR. B. BÖHM  
DIPL.-CHEM. DR. W. WEISS  
DIPL.-PHYS. DR. J. TIESMEYER  
DIPL.-PHYS. DR. M. HERZOG  
DIPL.-PHYS. B. RUTTENSPERGER  
DIPL.-PHYS. DR.-ING. V. JORDAN  
DIPL.-CHEM. DR. M. DEY  
DIPL.-FORSTW. DR. J. LACHNIT

Unser Zeichen:  
29149P DE/WWpusa

Anmelder:  
elbion AG  
Meißner Straße 191

01445 Radebeul

---

Neue Hydroxyindole, deren Verwendung als Inhibitoren der  
Phosphodiesterase 4 und Verfahren zu deren Herstellung

---

## Neue Hydroxyindole, deren Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und Verfahren zu deren Herstellung

5

### Beschreibung

10

Die Erfindung betrifft substituierte 4- oder/und 7-Hydroxyindole, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten sowie die pharmazeutische Verwendung dieser Verbindungen, die Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 sind, als Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Hemmung der Phosphodiesterase 4-Aktivität in immunkompetenten Zellen (z.B. Makrophagen und Lymphozyten) durch die erfindungsgemäßen Verbindungen zu beeinflussen sind.

15

20

25

30

Die Aktivierung von Rezeptoren der Zellmembran durch Transmitter führt zur Aktivierung des "second messenger"-Systems. Die Adenylatcyclase synthetisiert aus AMP und GMP das wirksame cyclische AMP (cAMP) bzw. cyclische GMP (cGMP). Diese führen z.B. in glatten Muskelzellen zur Erschlaffung bzw. in Entzündungszellen zur Hemmung der Mediatorfreisetzung bzw. -synthese. Der Abbau der "second messenger" cAMP und cGMP erfolgt durch die Phosphodiesterasen (PDE). Bisher sind 11 Familien von PDE-Enzymen (PDE1-11) bekannt, die sich durch ihre Substratspezifität (cAMP, cGMP oder beides) und die Abhängigkeit von anderen Substraten (z.B. Calmodulin) unterscheiden. Diese Isoenzyme besitzen unterschiedliche Funktionen im Körper und sind in den einzelnen Zellarten unterschiedlich ausgeprägt (Beavo,JA, Conti,M and Heaslip,RJ, Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases, Mol. Pharmacol. 1994, 46:399-405; Hall,IP, Isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses, Br. J. clin. Pharmacol. 1993, 35:1-7). Durch Hemmung der verschiedenen PDE-Isoenzymentypen kommt es zu einer Kumulation von cAMP bzw. cGMP in den Zellen, was therapeutisch

genutzt werden kann (Torphy,TJ, Livi,GP, Christensen,SB, Novel Phosphodiesterase Inhibitors for the Therapy of Asthma, Drug News and Perspectives 1993, 6:203-214).

5 In den für allergische Entzündungen wichtigen Zellen (Lymphozyten, Mastzellen, eosinophile Granulozyten, Makrophagen) ist das vorherrschende PDE-Isoenzym der Typ 4 (Torphy,JT and Undem,BJ, Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma, Thorax 1991, 46:512-523). Die Hemmung der PDE 4 durch  
10 geeignete Inhibitoren wird daher als wichtiger Ansatz zur Therapie einer Vielzahl allergisch induzierter Erkrankungen betrachtet (Schudt,Ch, Dent,G, Rabe,K, Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press London 1996).

Eine wichtige Eigenschaft von Phosphodiesterase 4 Inhibitoren ist die  
15 Hemmung der Freisetzung von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) aus Entzündungszellen. TNF $\alpha$  ist ein bedeutendes pro-inflammatorisches Cytokin, das eine Vielzahl biologischer Prozesse beeinflusst. Freigesetzt wird TNF $\alpha$  zum Beispiel aus aktivierten Macrophagen, aktivierten T-Lymphozyten, Mastzellen, Basophilen, Fibroblasten, Endothelzellen und  
20 Astrozyten im Gehirn. Es wirkt selbst aktivierend auf Neutrophile, Eosinophile, Fibroblasten und Endothelzellen, wodurch verschiedene gewebezerstörende Mediatoren freigesetzt werden. In Monozyten, Macrophagen und T-Lymphozyten bewirkt TNF $\alpha$  die vermehrte Produktion von weiteren pro-inflammatorischen Cytokinen, wie GM-CSF  
25 (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) oder Interleukin-8. Aufgrund seiner entzündungsfördernden und katabolischen Wirkung spielt TNF $\alpha$  bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie Entzündungen der Atemwege, Entzündungen der Gelenke, endotoxischer Schock, Gewebsabstoßungen, AIDS und zahlreichen anderen immunologischen  
30 Erkrankungen, eine zentrale Rolle. Für die Therapie solcher mit TNF $\alpha$  verbundener Erkrankungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 somit ebenfalls geeignet.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) sind in der Bevölkerung weit verbreitet und haben auch eine große ökonomische Bedeutung. So verursachen COPD-Erkrankungen ca. 10-15 % aller Krankheitskosten in den entwickelten Ländern und ca. 25 % aller Todesfälle in den USA sind auf diese Ursache zurückzuführen (Norman,P: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998), allerdings sind die Patienten zum Todeszeitpunkt meist über 55 Jahre alt (Nolte,D: Chronische Bronchitis – eine Volkskrankheit multifaktorieller Genese, Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 260-267, 1994). Die WHO schätzt ein, dass COPD innerhalb der nächsten 20 Jahre die dritthäufigste Todesursache sein wird.

Unter dem Krankheitsbild der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) werden verschiedene Krankheitsbilder von chronischen Bronchitiden mit den Symptomen Husten und Auswurf sowie fortschreitender und irreversibler Verschlechterung der Lungenfunktion (besonders betroffen ist die Expiration) zusammengefasst. Der Krankheitsverlauf ist schubförmig und oft durch bakterielle Infektionen kompliziert (Rennard,SI: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development, Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998). Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Lungenfunktion stetig ab, die Lunge wird zunehmend emphysematös und die Atemnot der Patienten wird offensichtlich. Diese Erkrankung beeinträchtigt deutlich die Lebensqualität der Patienten (Kurzatmigkeit, geringe Belastbarkeit) und verkürzt signifikant deren Lebenserwartung. Der Hauptrisikofaktor neben Umweltfaktoren ist das Rauchen (Kummer,F: Asthma und COPD. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 299-302, 1994; Rennard,SI: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development, Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998 ) und daher sind Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen. Durch die Veränderung der Lebensgewohnheiten und den Anstieg der Anzahl der Raucherinnen wird sich dieses Bild jedoch in Zukunft verschieben.

Die gegenwärtige Therapie zielt nur auf die Linderung der Symptome, ohne ursächlich in die Progression der Erkrankung einzugreifen. Der Einsatz von langwirkenden Beta2-Agonisten (z.B. Salmeterol), eventuell in Kombination mit muscarinergen Antagonisten (z. B. Ipratropium), verbessert die Lungenfunktion durch Bronchodilatation und wird routinemäßig eingesetzt (Norman,P: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998). Eine große Rolle bei den COPD-Schüben spielen bakterielle Infektionen, die mit Antibiotika behandelt werden müssen (Wilson,R: The role of infection in COPD, Chest, 113 (4) Suppl., 242S-248S, 1998; Grossman,RF: The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD, Chest, 113 (4) Suppl., 249S-255S, 1998). Die Therapie dieser Erkrankung ist bisher noch unbefriedigend, besonders im Hinblick auf die stetige Abnahme der Lungenfunktion. Neue Therapieansätze, die an Entzündungsmediatoren, Proteasen oder Adhäsionsmolekülen angreifen, könnten sehr erfolgversprechend sein (Barnes,PJ: Chronic obstructive disease: new opportunities for drug development, TiPS 10 (19), 415-423, 1998).

Unabhängig von den die Erkrankung komplizierenden bakteriellen Infektionen findet man in den Bronchien eine chronische Entzündung, welche durch neutrophile Granulozyten dominiert wird. Für die beobachteten strukturellen Veränderungen in den Atemwegen (Emphysem) werden unter anderem die durch neutrophile Granulozyten freigesetzten Mediatoren und Enzyme verantwortlich gemacht. Die Hemmung der Aktivität der neutrophilen Granulozyten ist somit ein rationaler Ansatz, um ein Fortschreiten der COPD (Verschlechterung der Lungenfunktionparameter) zu verhindern oder zu verlangsamen. Ein wichtiger Stimulus für die Aktivierung der Granulozyten ist das pro-inflammatorische Cytokin  $TNF\alpha$  (tumour necrosis factor). So ist bekannt, dass  $TNF\alpha$  die Bildung von Sauerstoff-Radikalen durch neutrophile Granulozyten stimuliert (Jersmann,HPA; Rathjen,DA and Ferrante, A: Enhancement of LPS-induced neutrophil oxygen radical production by

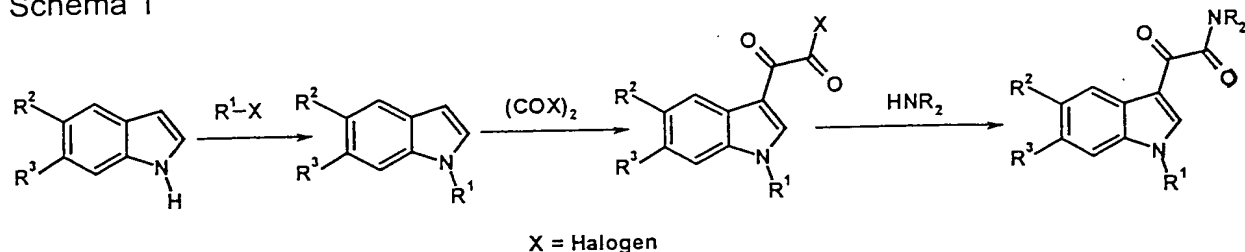
TNF $\alpha$ , Infection and Immunity, 4, 1744-1747, 1998). PDE4-Inhibitoren können sehr wirksam die Freisetzung von TNF $\alpha$  aus einer Vielzahl von Zellen hemmen und somit die Aktivität der neutrophilen Granulozyten unterdrücken. Der unspezifische PDE-Inhibitor Pentoxifylline ist in der Lage, sowohl die Bildung von Sauerstoff-Radikalen als auch die Phagozytosefähigkeit von neutrophilen Granulozyten zu hemmen (Wenisch,C; Zedtwitz-Liebenstein,K; Parschalk,B and Graninger,W: Effect of pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability assessed by flow cytometry, Clin. Drug Invest., 13(2):99-104, 1997).

Es sind bereits verschiedene PDE 4-Inhibitoren bekannt. Vorrangig handelt es sich dabei um Xanthin-Derivate, Rolipram-Analoge oder Nitraquazon-Abkömmlinge (Übersicht in: Karlsson,J-A, Aldos,D, Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma, Exp. Opin. Ther. Patents 1997, 7: 989-1003). Keine dieser Verbindungen konnte bisher bis zur klinischen Anwendung gebracht werden. Es musste festgestellt werden, dass die bekannten PDE 4-Inhibitoren auch verschiedene Nebenwirkungen, wie Nausea und Emesis, besitzen, die bisher nicht ausreichend zurückgedrängt werden konnten. Deshalb ist die Entdeckung neuer PDE 4-Inhibitoren mit besserer therapeutischer Breite erforderlich.

Indol-3-ylglyoxylsäureamide und Verfahren zu deren Herstellung wurden bereits mehrfach beschrieben. In allen Fällen wurden in 3-Position unsubstituierte Indole, die durch Substitution in der Position 1 eines kommerziell erhältlichen Indols synthetisiert werden, durch Umsetzung mit Oxalsäurehalogeniden in Indol-3-ylglyoxylsäure-halogenide überführt, die anschließend durch Reaktion mit Ammoniak bzw. mit primären oder sekundären Aminen die entsprechenden Indol-3-ylglyoxylsäureamide ergeben (Schema 1).



Schema 1



10

So werden in den Patenten US 2,825,734 und US 3,188,313 verschiedene Indol-3-ylglyoxylsäureamide beschrieben, die gemäß Schema 1 hergestellt werden. Diese Verbindungen wurden als Zwischenprodukte für die

15 Herstellung von durch Reduktionen entstehenden Indolderivaten verwendet. Auch im Patent US 3,642,803 werden Indol-3-ylglyoxylsäureamide beschrieben.

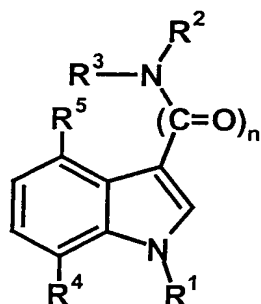
20 In *Farmaco* 22 (1967), 229-244 wird die Herstellung von 5-Methoxyindol-3-ylglyoxylsäureamiden beschrieben. Erneut wird das verwendete Indol-Derivat mit Oxalylchlorid umgesetzt und das entstandene Indol-3-ylglyoxylsäurechlorid mit einem Amin zur Reaktion gebracht.

25 Weiterhin werden auch im Patent US 6,008,231 Indol-3-ylglyoxylsäureamide und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Wiederum werden die in Schema 1 dargestellten Reaktionsschritte und -bedingungen verwendet. 4- bzw. 7-Hydroxyindol-Derivate werden nicht beschrieben.

30 Substituierte 5-Hydroxyindolyl-glyoxylsäureamide und 6-Hydroxyindolyl-glyoxylsäureamide sowie Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als PDE 4-Inhibitoren wurden erstmals in der Patentanmeldung

DE 198 18 964 A1 beschrieben. 4- bzw. 7-Hydroxyindol-Derivate, deren Herstellung und Verwendung, werden jedoch nicht offenbart.

Die Erfindung betrifft substituierte Hydroxyindole der allgemeinen Formel 1,



1

worin

$n = 1$  oder  $2$  sein kann, und

$R^1$

- (i) für  $-C_{1-10}$ -Alkyl, geradkettig oder verzweigt, steht, gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl,  $-N(C_{1-6}-Alkyl)_2$ ,  $-NHC_{6-14}$ Aryl,  $-N(C_{6-14}Aryl)_2$ ,  $-N(C_{16}Alkyl)(C_{6-14}Aryl)$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,  $-O-C_{6-14}$ -Aryl,  $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,  $-S-C_{6-14}$ Aryl,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2C_{1-6}$ Alkyl,  $-SO_2C_{6-14}$ Aryl,  $-OSO_2C_{1-6}$ Alkyl,  $-OSO_2C_{6-14}$ Aryl,  $-COOH$ ,  $-(CO)C_{15}$ Alkyl,  $-O(CO)C_{1-5}$ Alkyl, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3-14 Ringgliedern, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5-15 Ringgliedern und 1-6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S, sind, wobei die  $C_{6-14}$ Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit  $-C_{1-6}$ -Alkyl,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl,  $-N(C_{1-6}-Alkyl)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,  $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,  $-SO_3H$ ,

-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -COOH, -(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl,  
-O(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl substituiert sein können, und wobei die  
Alkylgruppen an den carbocyclischen und heterocyclischen  
Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit -OH,  
-SH, -NH<sub>2</sub>, -F, -Cl, -Br, -I, -SO<sub>3</sub>H, -COOH substituiert sein können,  
oder

(ii) für -C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder  
verzweigt steht,

gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>,  
-NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NHC<sub>6-14</sub>Aryl, -N(C<sub>6-14</sub>Aryl)<sub>2</sub>,  
-N(C<sub>1-6</sub>Alkyl)(C<sub>6-14</sub>Aryl), -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
-O-C<sub>6-14</sub>-Aryl, -S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>6-14</sub>Aryl, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl,  
-SO<sub>2</sub>C<sub>6-14</sub>Aryl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>6-14</sub>Aryl, -COOH, -(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl  
-O(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder  
ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3-14 Ringgliedern,  
mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach  
ungesättigten Heterocyclen mit 5-15 Ringgliedern und 1-6  
Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

wobei die C<sub>6-14</sub>Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und  
heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder  
mehrfach mit -C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,  
-NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -SO<sub>3</sub>H,  
-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -COOH, -(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl,  
-O(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl substituiert sein können,  
steht, und wobei die Alkylgruppen an den carbocyclischen und  
heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder  
mehrfach mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -F, -Cl, -Br, -I, -SO<sub>3</sub>H, -COOH  
substituiert sein können,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>

(i) jeweils unabhängig für Wasserstoff oder -C<sub>1-5</sub>-Alkyl,

gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>,  
-NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
-S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -Phenyl, -Pyridyl,  
-Phenyl,

5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit -C<sub>1-3</sub>-Alkyl, -OH,  
-SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-3</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -COOC<sub>1-3</sub>-  
Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, -O(CO)-C<sub>1-3</sub>-Alkyl,  
-Pyridyl,

10 gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit -C<sub>1-3</sub>-Alkyl, -OH,  
-SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -COOC<sub>1-3</sub>-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1-3</sub>-Alkyl,  
-S-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, -O(CO)-C<sub>1-3</sub>-Alkyl,

bedeuten, wobei nur einer von R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht und  
wobei die Alkylgruppen an den carbocyclischen und  
heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder  
15 mehrfach mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -F, -Cl, -Br, -I, -SO<sub>3</sub>H, -COOH, -(CO)C<sub>1-5</sub>-  
Alkyl oder -O(CO)C<sub>1-5</sub>-Alkyl substituiert sein können, steht, oder

(ii) NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> zusammen einen gesättigten oder ungesättigten fünf- oder  
sechsgliedrigen Ring bilden, der bis zu 3 Heteroatome, vorzugsweise  
20 N, S und O enthalten kann, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit  
-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -COOC<sub>1-3</sub>-Alkyl, -F, -Cl, -Br,  
-I, -O-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, oder -O(CO)-C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für -H oder -OH stehen, wobei mindestens einer von beiden  
25 -OH sein muss.

Vorzugsweise hat n bei den Verbindungen 1 die Bedeutung 2. Weiterhin  
bevorzugt hat R<sup>4</sup> die Bedeutung -OH und R<sup>5</sup> die Bedeutung H. NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> steht  
vorzugsweise für eine mit einem oder mehreren Halogenatomen, z.B. F, Cl,  
30 Br, I substituierte Phenylamino- oder Pyridylaminogruppen. R<sup>1</sup> ist  
günstigerweise ein substituierter Benzylrest, wobei ein Substituent am  
Phenylring vorzugsweise in ortho-Position zur Benzyl-Methylengruppe

steht. Besonders bevorzugt sind weiterhin auch die in den experimentellen Beispielen genannten Verbindungen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen gemäß Formel 1.

Die physiologisch verträglichen Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure, als organische Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäure, wie Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gerbsäure, Succinsäure, Alginsäure, Benzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure infrage. Als anorganische Basen kommen zum Beispiel Natronlauge, Kalilauge, Ammoniak sowie als organische Basen Amine, bevorzugt jedoch tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, Chinolin, Isochinolin,  $\alpha$ -Picolin,  $\beta$ -Picolin,  $\gamma$ -Picolin, Chinaldin oder Pyrimidin infrage.

Des Weiteren können physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß Formel 1 dadurch gewonnen werden, dass Derivate, die tertiäre Amino-Gruppen besitzen, in an sich bekannter Weise mit Quaternierungsmitteln in die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze überführt werden. Als Quaternierungsmittel kommen beispielsweise Alkylhalogenide, wie Methyljodid, Ethylbromid und n-Propylchlorid, aber

auch Arylalkylhalogenide, wie Benzylchlorid oder 2-Phenylethylbromid, infrage.

Weiterhin betrifft die Erfindung von den Verbindungen der Formel 1, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, die D-Form, die L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen. Diejenigen Verbindungen der Formel 1, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Razemate anfallen, können in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren, getrennt werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive beziehungsweise diastereomere Verbindung erhalten wird.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden pharmakologisch bedeutende Eigenschaften gefunden, die therapeutisch genutzt werden können. Die Verbindungen gemäß Formel 1 können alleine, in Kombination untereinander oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4. Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, dass die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, bei denen eine Inhibition der Phosphodiesterase 4 nützlich ist.

Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise Gelenkentzündungen, einschließlich Arthritis und rheumatoide Arthritis, sowie andere arthritische Erkrankungen, wie rheumatoide Spondylitis und Osteoarthritis. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die Behandlung von Patienten, die unter Osteoporose, Sepsis, septischem Schock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, Atemnotsyndrom, Asthma oder anderen chronischen

pulmonalen Erkrankungen, wie etwa COPD, Knochenresorptions-  
Krankheiten oder Transplantat-Abstoßungsreaktionen oder anderen  
Autoimmunerkrankungen, wie Lupus erythematosus, Multiple Sklerose,  
Glomerulonephritis und Uveitis, Insulin abhängigem Diabetes mellitus sowie  
5 chronischer Demyelinisierung leiden.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie  
von Infektionen, wie Virusinfektionen und Parasiten-Infektionen,  
beispielsweise zur Therapie von Malaria, Leishmaniasis,  
10 infektionsbedingtem Fieber, infektionsbedingten Muskelschmerzen, AIDS  
und Kachexien sowie von nichtallergischer Rhinitis eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Bronchodilatoren  
und zur Asthma-Prophylaxe eingesetzt werden.

15 Die Verbindungen gemäß Formel 1 sind weiterhin Inhibitoren der  
Akkumulation von Eosinophilen sowie deren Aktivität. Demzufolge können  
die erfindungsgemäßen Verbindungen auch bei Erkrankungen eingesetzt  
werden, bei denen Eosinophile eine Rolle spielen. Zu diesen Erkrankungen  
20 gehören beispielsweise entzündliche Atemwegserkrankungen, wie Asthma  
bronchiale, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, atopische  
Dermatitis, Ekzeme, allergische Angiitis, durch Eosinophile vermittelte  
Entzündungen, wie eosinophile Fasciitis, eosinophile Pneumonie und PIE-  
Syndrom (Pulmonale Infiltration mit Eosinophilie), Urtikaria, ulcerative  
25 Colitis, die Crohn-Krankheit und proliferative Hauterkrankungen, wie  
Psoriasis oder Keratosis.

Gegenstand dieser Erfindung ist es außerdem, dass die Verbindungen  
gemäß Formel 1 und deren Salze auch die LPS-induzierte pulmonale  
30 Neutrophilen-Infiltration bei Ratten *in vivo* inhibieren können. Die  
gefundenen pharmakologisch bedeutsamen Eigenschaften belegen, dass  
die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische

Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen therapeutisch genutzt werden können.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen weiterhin neuroprotektive Eigenschaften und können zur Therapie von Krankheiten verwendet werden, bei denen Neuroprotektion nützlich ist. Solche Erkrankungen sind beispielsweise senile Demenz (Alzheimer's Krankheit), Gedächtnisschwund, Parkinson's Krankheit, Depressionen, Schlaganfälle  
10 und Claudikatio intermittens.

Weitere Anwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Prophylaxe und Therapie von Prostata-Krankheiten, wie beispielsweise benigne Prostata-Hyperplasie, Pollakisurie, Nocturie sowie  
15 die Behandlung von Inkontinenz, von durch Harnsteine ausgelösten Koliken und von männlichen und weiblichen sexuellen Dysfunktionen.

Schließlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls zur Inhibition der Entstehung einer Arzneimittelabhängigkeit bei wiederholtem  
20 Einsatz von Analgetika, wie beispielsweise Morphin, sowie zur Verringerung der Toleranzentwicklung beim wiederholten Einsatz von diesen Analgetika verwendet werden.

Zur Herstellung der Arzneimittel wird neben den üblichen Hilfsmitteln,  
25 Träger- und Zusatzstoffen eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Salze verwendet. Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter, Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankungen und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis kann als einmal zu verabreichende Einzeldosis  
30 oder unterteilt in zwei oder mehrere Tagesdosen gegeben werden und beträgt in der Regel 0,001-100 mg. Besonders bevorzugt werden Tagesdosierungen von 0,1 – 50 mg verabreicht.



Als Applikationsform kommen orale, parenterale, intravenöse, transdermale, topische, inhalative und intranasale Zubereitungen infrage. Besonders bevorzugt werden topische, inhalative und intranasale Zubereitungen der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet. Zur Anwendung kommen die üblichen galenischen Zubereitungsformen, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige Lösungen, wässrige oder ölige Suspensionen, Sirup, Säfte oder Tropfen.

Feste Arzneiformen können inerte Inhalts- und Trägerstoffe enthalten, wie z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-Gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Flüssige Arzneiformen können sterilisiert sein und/oder gegebenenfalls Hilfsstoffe, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Penetrationsmittel, Emulgatoren, Spreitmittel, Lösungsvermittler, Salze, Zucker oder Zuckeralkohole zur Regelung des osmotischen Drucks oder zur Pufferung und/oder Viskositätsregulatoren enthalten.

Derartige Zusätze sind zum Beispiel Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamin-tetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze). Zur Regelung der Viskosität kommen hochmolekulare Polymere infrage, wie beispielsweise flüssiges Polyethylenoxid, mikrokristalline Cellulosen, Carboxymethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidone, Dextrane oder Gelatine. Feste Trägerstoffe sind zum Beispiel Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar,

Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykol.

Ölige Suspensionen für parenterale oder topische Anwendungen können  
5 vegetabile synthetische oder semisynthetische Öle, wie beispielsweise  
flüssige Fettsäureester mit jeweils 8 bis 22 C-Atomen in den  
Fettsäureketten, zum Beispiel Palmitin-, Laurin-, Tridecyl-, Margaritin-,  
Stearin-, Arachin-, Myristin-, Behen-, Pentadecyl-, Linol-, Elaidin-, Brasin-,  
Eruca- oder Ölsäure, die mit ein- bis dreiwertigen Alkoholen mit 1 bis 6  
10 C-Atomen, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol,  
Pentanol oder deren Isomere, Glycol oder Glycerol verestert sind, sein.  
Derartige Fettsäureester sind beispielsweise handelsübliche Miglyole,  
Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, PEG 6-Caprinsäure,  
Capryl/ Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen,  
15 Polyoxyethylenglycerol-trioleat, Ethyloleat, wachsartige Fettsäureester,  
wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Kokosfettsäure-isopropylester,  
Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Milchsäureethylester, Dibutylphthalat,  
Adipinsäurediisopropylester, Polyol-Fettsäureester u.a. Ebenso geeignet  
sind Silikonöle verschiedener Viskosität oder Fettalkohole, wie  
20 Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-Alkohol oder  
Oleylalkohol, Fettsäuren, wie beispielsweise Ölsäure. Weiterhin können  
vegetabile Öle, wie Rizinusöl, Mandelöl, Olivenöl, Sesamöl,  
Baumwollsaatöl, Erdnussöl oder Sojabohnenöl, Verwendung finden.

25 Als Lösungsmittel, Gelbildner und Lösungsvermittler kommen Wasser oder  
mit Wasser mischbare Lösungsmittel infrage. Geeignet sind zum Beispiel  
Alkohole, wie beispielsweise Ethanol oder Isopropylalkohol, Benzylalkohol,  
2-Octyldodecanol, Polyethylenglykole, Phthalate, Adipate, Propylenglykol,  
Glycerin, Di- oder Tripropylenglykol, Wachse, Methylcellosolve, Cellosolve,  
30 Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid,  
Tetrahydrofuran, Cyclohexanon etc.

Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können, wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose oder lösliche Stärken.

5

Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind durchaus ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamylopektinsemiglykolat, Alginsäure oder Propylenglykol-Alginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi oder Carrageenan. Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantisolsäure. Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie z. B. von Na-Laurylsulfat, Fettsäureethersulfaten, Di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionat, polyoxyethyliertes Rizinusöl oder Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Polysorbaten (z. B. Tween), Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykolether, Cetyltrimethylammoniumchlorid oder Mono-/ Dialkylpolyglykolether-orthophosphorsäure-monoethanolaminsalzen. Stabilisatoren, wie Montmorillonite oder kolloidale Kieselsäuren, zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der aktiven Substanzen, wie Antioxidantien, beispielsweise Tocopherole oder Butylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäure-ester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen eingesetzt werden.

10

15

20

25

Zubereitungen zur parenteralen Applikation können in separaten Dosiseinheitenformen, wie z. B. Ampullen oder Vials, vorliegen. Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffes verwendet, bevorzugt wässrige Lösungen und vor allem isotonische Lösungen, aber auch Suspensionen. Diese Injektionsformen können als Fertigpräparat zur

30

Verfügung gestellt werden oder erst direkt vor der Anwendung durch Mischen der wirksamen Verbindung, zum Beispiel des Lyophilisats, gegebenenfalls mit weiteren festen Trägerstoffen, mit dem gewünschten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

5

Intranasale Zubereitungen können als wässrige oder ölige Lösungen bzw. als wässrige oder ölige Suspensionen vorliegen. Sie können auch als Lyophilisate vorliegen, die vor der Anwendung mit dem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

10

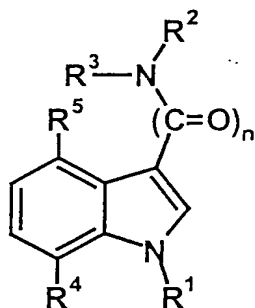
Die Herstellung, Abfüllung und Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen.

15

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $n = 1$  hergestellt,

20

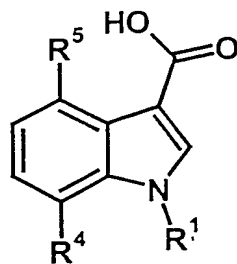


1

25

indem Indol-3-carbonsäuren der Formel 2 mit identischer Bedeutung von  $R^1$ ,

30

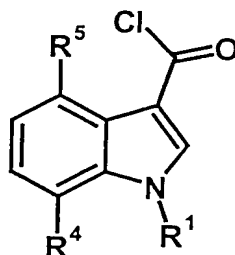


5

2

10 worin  $R^4$  und  $R^5$  für -H, -OR<sup>6</sup> stehen, wobei mindestens einer von beiden  
-OR<sup>6</sup> sein muss und  $R^6$  für eine Schutz- bzw. Abgangsgruppe, insbesondere  
Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Acyl-, Alkoxycarbonyl-,  
Aryloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-,  
Sulfonyl-Gruppen sowie Komplexbildner, wie zum Beispiel Verbindungen  
15 der Borsäure, der Phosphorsäure sowie kovalent oder koordinativ  
gebundene Metalle, wie Zink, Aluminium oder Kupfer steht,

in an sich bekannter Weise mittels Säurechloriden, vorzugsweise mit  
Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, zunächst in die analogen  
20 Indol-3-carbonsäurechloride der Formel 3 überführt werden.



25

3

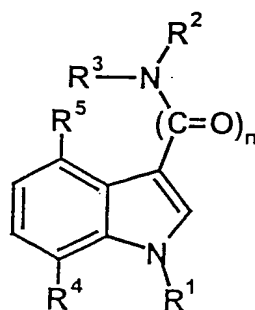
30 Aus den isolierten Indol-3-carbonsäurechloriden der Formel 3 entstehen  
nachfolgend durch Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin  
Verbindungen der allgemeinen Formel 1, mit den zuvor dargestellten

Bedeutungen von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $n = 1$  sowie der für Formel 2 und 3 beschriebenen Bedeutung für  $R^4$  und  $R^5$ . Die Reaktion verläuft vorteilhaft in Gegenwart einer Hilfsbase. Als Hilfsbasen können ein Überschuss des als Reaktionspartner verwendeten Amins, ein tertiäres Amin, vorzugsweise  
5 Pyridin oder Triethylamin, sowie anorganische Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide oder Alkalihydride, verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 werden durch Abspaltung der noch in  $R^4$  und/oder  $R^5$  enthaltenen Abgangsgruppe  $R^6$   
10 freigesetzt.

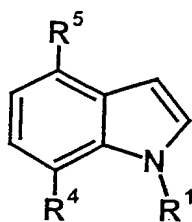
Für die Abspaltung des Substituenten  $-R^6$  werden sowohl Säuren als auch Basen, wie beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure bzw. Natronlauge, Kalilauge sowie Natrium-  
15 oder Kaliumcarbonat, aber auch aktivierende Lewis-Säuren, wie beispielsweise  $AlCl_3$ ,  $BF_3$ ,  $BBr_3$  oder  $LiCl$  eingesetzt. Die Abspaltungsreaktion erfolgt jeweils in Abwesenheit oder in Gegenwart zusätzlicher Aktivatoren, wie beispielsweise Ethan-1,2-dithiol oder Benzylmercaptan sowie Etherspaltungen, mittels Wasserstoff, unter  
20 erhöhtem Druck oder unter Normaldruck, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium- oder Iridium-Katalysatoren.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $n = 2$  hergestellt,



1

indem Indole der Formel 4 mit identischer Bedeutung von R<sup>1</sup>

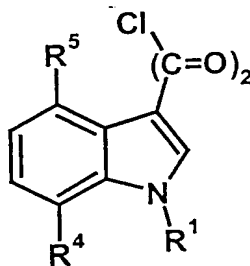


4

worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für -H, -OR<sup>6</sup> stehen, wobei mindestens einer von beiden -OR<sup>6</sup> sein muss und R<sup>6</sup> für eine Schutz- bzw. Abgangsgruppe, insbesondere Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Acyl-, Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppen sowie Komplexbildner, wie zum

Beispiel Verbindungen der Borsäure, der Phosphorsäure sowie kovalent oder koordinativ gebundene Metalle, wie Zink, Aluminium oder Kupfer steht,

in an sich bekannter Weise durch Acylierung mit Oxalylchlorid zunächst in die analogen Indol-3-yl-glyoxylsäurechloride der Formel 5 überführt werden.



5

Aus den isolierten Indol-3-yl-glyoxylsäurechloriden der Formel 5 entstehen nachfolgend durch Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten

Bedeutungen von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $n = 2$  sowie der für Formel 4 und 5 beschriebenen Bedeutung für  $R^4$  und  $R^5$ . Die Reaktion verläuft vorteilhaft in Gegenwart einer Hilfsbase. Als Hilfsbasen können ein Überschuss des als Reaktionspartner verwendeten Amins, ein tertiäres Amin, vorzugsweise Pyridin oder Triethylamin, sowie anorganische Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide oder Alkalihydride verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 werden durch Abspaltung der noch in  $R^4$  und/oder  $R^5$  enthaltenen Abgangsgruppe  $R^6$  freigesetzt.

Für die Abspaltung des Substituenten  $-R^6$  werden sowohl Säuren als auch Basen, wie beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure bzw. Natronlauge, Kalilauge sowie Natrium- oder Kaliumcarbonat, aber auch aktivierende Lewis-Säuren, wie beispielsweise  $AlCl_3$ ,  $BF_3$ ,  $BBr_3$  oder  $LiCl$ , eingesetzt. Die Abspaltungsreaktion erfolgt jeweils in Abwesenheit oder in Gegenwart zusätzlicher Aktivatoren, wie beispielsweise Ethan-1,2-dithiol oder Benzylmercaptan sowie Etherspaltungen, mittels Wasserstoff, unter erhöhtem Druck oder unter Normaldruck, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium- oder Iridium-Katalysatoren.

### Beispiele

**Beispiel 1: Herstellung von N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-4-hydroxyindol-3-yl]-carbonsäureamid**

Es handelt sich um ein exemplarisches Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 mit  $n = 1$ .

3,22 g 4-Benzoyloxy-1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-carbonsäure (8,6 mmol) werden in 15 ml Dichlormethan suspendiert. Unter Kühlung mit Wasser



werden 1,8 ml Oxalylchlorid (17,4 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden gerührt. Dabei kristallisiert das 4-Benzoyloxy-1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-carbonsäurechlorid aus. Es wird isoliert und in 18 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst.

5

1,14 g Natriumhydrid (60 %ig) werden in 21 ml THF suspendiert. Unter Rühren bei ca. 10 °C wird eine Lösung von 1,5 g 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (8,6 mmol) in 21 ml THF zugetropft. Nach ca. 15 Minuten wird die zuvor hergestellte Lösung des 4-Benzoyloxy-1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-carbonsäure-chlorides zum Reaktionsgemisch zugetropft. Danach wird das Ganze 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit 36 ml Essigsäureethylester und 36 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert und getrocknet.

15

Das so gewonnene N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[4-benzyloxy-1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-carbonsäureamid wird in 100 ml Dichlormethan gelöst. Es wird zum Rückfluss erhitzt und eine Lösung von 1 ml BBr<sub>3</sub> in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Danach wird das Gemisch weitere 3 Stunden unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Kühlung auf 10 °C werden 100 ml einer 1M NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben, wodurch ein pH von 8 – 9 erreicht wird. Dabei muss die Temperatur unterhalb von 20 °C gehalten werden. Es werden noch 3 Stunden nachgerührt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

20

25

Ausbeute: 1,4 g ( 37,8 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 263-265 °C

30

**Beispiel 2: Herstellung von N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid**

Es handelt sich um ein exemplarisches Herstellungsverfahren für  
5 erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 mit  $n = 2$ :

5,9 g 7-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzyl)-indol (17 mmol) werden in 50 ml tert.  
Butylmethylether gelöst. Bei 0 °C wird unter Rühren eine Lösung von 2,6  
ml Oxalylchlorid (30 mmol) in 10 ml tert. Butylmethylether zugetropft.  
10 Danach wird das Gemisch 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Anschließend  
wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das entstandene  
7-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl-glyoxylsäurechlorid wird als fester  
Rückstand erhalten, der in 50 ml Tetrahydrofuran (THF) suspendiert wird.

15 Zu einer Suspension von 2,7 g Natriumhydrid in 80 ml THF wird bei – 5 °C  
eine Lösung von 2,77 g 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (17 mmol) in 20 ml  
THF zugetropft. Unter Rühren wird das Gemisch danach 1 Stunde lang auf  
20 °C temperiert. Anschließend wird die zuvor hergestellte Suspension des  
7-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl-glyoxylsäurechlorids bei ca. 0 °C  
20 zugetropft. Schließlich wird die Reaktionsmischung 4 Stunden am  
Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der  
Rückstand wird mit 50 ml Essigsäureethylester und 50 ml Wasser verrührt.  
Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser  
gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der  
25 Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Das so gewonnene N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[7-benzyloxy-1-(4-  
chlorbenzyl)-indol-3-yl]- glyoxylsäureamid wird in 100 ml Dichlormethan  
gelöst. Es wird zum Rückfluss erhitzt und eine Lösung von 1 ml BBr<sub>3</sub> in 10  
30 ml Dichlormethan zugetropft. Danach wird das Gemisch weitere 3 Stunden  
unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Kühlung auf 10 °C werden 100  
ml einer 1M NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben, wodurch ein pH von 8 – 9 erreicht

wird. Dabei muss die Temperatur unterhalb von 20 °C gehalten werden. Es werden noch 3 Stunden nachgerührt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

5

Ausbeute: 3,8 g (47,5 % d. Th.)

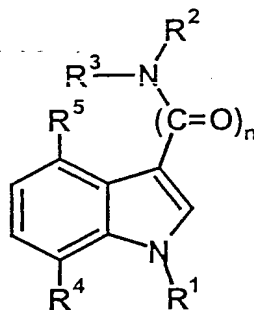
Schmelzpunkt: 245-247 °C

### Beispiel 3: Herstellung weiterer Verbindungen

10

Unter Verwendung des angegebenen Herstellungsverfahrens können zahlreiche weitere Verbindungen der Formel 1 hergestellt werden, von denen folgende beispielhaft angeführt werden:

15



1

20

Verbin- dung	-R <sup>1</sup>	-NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	-R <sup>4</sup>	-R <sup>5</sup>	n
1	4-Fluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-H	-OH	1
2	4-Chlorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	-H	2
3	4-Chlorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	1
4	4-Fluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-H	-OH	2
5	4-Fluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
6	2-Fluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2

25

30

5	7	3-Nitrobenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	8	2,6-Difluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	9	2,4-Difluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	10	2-Chlorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	11	2,6-Dichlorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
10	12	2-Methylbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	13	2,6-Dimethylbenzyl	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	14	n-Hexyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	15	Isobutyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	16	Cyclopropylmethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
15	17	4-Fluorbenzyl-	2,6-Dichlorphenylamino-	-OH	H	2
	18	2-Fluorbenzyl-	2,6-Dichlorphenylamino-	-OH	H	2
	19	2-Fluorbenzyl-	4-Pyridylamino-	-OH	H	2
	20	4-Pyridylmethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	21	4-Fluorbenzyl-	Piperidyl-	-OH	H	2
20	22	4-Hydroxybenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	23	2-Chlor-6-fluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	24	2-Trifluormethyl- benzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	25	2-Fluorbenzyl-	N-Methyl-4-pyridylamino-	-OH	H	2
	26	2-Fluorbenzyl-	2,6-Dimethyl-4-pyridyl- amino-	-OH	H	2
	27	2-Carboxybenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	-OH	H	2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind starke Inhibitoren der Phosphodiesterase 4. Ihr therapeutisches Potential wird *in vivo*

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind starke Inhibitoren der Phosphodiesterase 4. Ihr therapeutisches Potential wird *in vivo* beispielsweise durch die Hemmung der asthmatischen Spätphase-Reaktion (Eosinophilie) sowie durch die Hemmung der LPS-induzierten Neutrophilie bei Ratten belegt.

#### Beispiel 4: Inhibition der Phosphodiesterase 4

Die PDE4-Aktivität wird mit Enzympräparationen aus humanen polymorphkernigen Lymphocyten (PMNL) bestimmt. Humanes Blut (buffy coats) wurde mit Citrat anticoaguliert. Durch eine Zentrifugation bei 700 x g für 20 Minuten bei Raumtemperatur (RT) wird das thrombocytenreiche Plasma im Überstand von den Erythrocyten und Leukozyten getrennt. Die PMNLs für die PDE 4-Bestimmung werden durch eine folgende Dextran-sedimentation und anschließende Gradientenzentrifugation mit Ficoll-Paque isoliert. Nach einem zweimaligen Waschen der Zellen werden die noch enthaltenen Erythrocyten durch die Zugabe von 10 ml hypotonischem Puffer (155 mM  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 10 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 0,1 mM EDTA, pH = 7,4) innerhalb von 6 Minuten bei 4 °C lysiert. Die noch intakten PMNLs werden noch zwei Mal mit PBS gewaschen und mittels Ultraschall lysiert. Der Überstand einer einstündigen Zentrifugation bei 4 °C bei 48000 x g enthält die cytosolische Fraktion der PDE 4 und wird für die PDE 4-Messungen eingesetzt.

Die Phosphodiesteraseaktivität wird mit einer modifizierten Methode der Firma Amersham Pharmacia Biotech, einem SPA-Assay (Scintillation Proximity Assay), durchgeführt. Die Reaktionsmischungen enthalten Puffer (50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 100  $\mu\text{M}$  cGMP), die Inhibitoren in variablen Konzentrationen und die entsprechende Enzympräparation. Durch die Zugabe des Substrates, 0.5  $\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-cAMP, wird die Reaktion gestartet. Das Endvolumen beträgt 100  $\mu\text{l}$ . Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt. Die DMSO-Konzentration im

Reaktionsgemisch beträgt 1 % v/v. Bei dieser DMSO-Konzentration wird die PDE-Aktivität nicht beeinflusst. Nach dem Start der Reaktion mittels Substratzugabe werden die Proben 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Durch die Zugabe einer definierten Menge SPA-Beads wird die Reaktion gestoppt und die Proben nach einer Stunde im Betacounter gemessen. Die unspezifische Enzymaktivität (der Blank) wird in Gegenwart von 100 µM Rolipram ermittelt und von den Testwerten subtrahiert. Die Inkubationsansätze des PDE4-Assays enthalten 100 µM cGMP, um eventuelle Verunreinigungen durch die PDE 3 zu hemmen.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich der Inhibition der Phosphodiesterase 4 IC<sub>50</sub> - Werte im Bereich von 10<sup>-9</sup> bis 10<sup>-5</sup> M bestimmt. Die Selektivität gegenüber den PDE - Typen 3, 5 und 7 beträgt Faktor 100 bis 10.000.

Exemplarisch wurden für ausgewählte Anwendungsbeispiele die Ergebnisse zur Hemmung der PDE 4 in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Verbindung	Hemmung der PDE 4 IC <sub>50</sub> [µmol/l]
2	0,002
4	0,938
5	0,015
6	0,001
7	0,002
8	0,002
15	0,020
16	0,030

17	0,141
22	0,003

5     **Beispiel 5:   Hemmung der Spätphasen-Eosinophilie 48 h nach inhalativer  
                          Ovalbuminchallenge an aktiv sensibilisierten Brown Norway  
                          Ratten**

Die Hemmung der pulmonalen Eosinophilen-Infiltration durch die  
erfindungsgemäßen Substanzen wird an aktiv gegen Ovalbumin (OVA)  
10 sensibilisierten männlichen Brown Norway Ratten (200-250 g) geprüft. Die  
Sensibilisierung erfolgt durch subcutane Injektionen einer Suspension aus  
10 µg OVA zusammen mit 20 mg Aluminiumhydroxid als Adjuvans in 0,5  
ml physiologischer Kochsalzlösung pro Tier am Tag 1, 14 und 21.  
Zusätzlich dazu erhalten die Tiere zu den gleichen Zeitpunkten *Bordetella*  
15 *pertussis* vaccine Verdünnung pro Tier 0,25 ml i.p. gespritzt. Am 28.  
Versuchstag werden die Tiere einzeln in offene 1 l Plexiglasboxen gesetzt,  
die an ein Kopf-Nasen Expositionsgerät angeschlossen sind. Die Tiere  
werden einem Aerosol aus 1,0 %iger Ovalbuminsuspension ausgesetzt  
(Allergen-Challenge). Das Ovalbumin-Aerosol wird durch einen mit  
20 Druckluft (0,2 MPa) betriebenen Vernebler (Bird micro nebulizer, Palm  
Springs CA, USA) erzeugt. Die Expositionszeit beträgt 1 Stunde, wobei  
Normalkontrollen mit einem Aerosol aus 0,9 %iger Kochsalzlösung  
ebenfalls 1 Stunde lang vernebelt werden.

25   48 Stunden nach der Allergen-Challenge kommt es zu einer massiven  
Einwanderung von eosinophilen Granulozyten in die Lungen der Tiere. Zu  
diesem Zeitpunkt werden die Tiere mit einer Überdosis Ethylurethan (1,5  
g/kg Körpergewicht i.p.) narkotisiert und eine bronchoalveoläre Lavage  
(BAL) mit 3 x 4 ml Hank's Balance-Lösung durchgeführt. Die  
30 Gesamtzellzahl und die Anzahl der eosinophilen Granulozyten der gepoolten  
BAL-Flüssigkeit werden anschließend mit einem automatischen

Zelldifferenzierungsgerät (Bayer Diagnostics Technicon H1E) bestimmt. Für jedes Tier werden die Eosinophilen (EOS) in der BAL in Mio/Tier berechnet:  $\text{EOS}/\mu\text{l} \times \text{BAL-Recovery (ml)} = \text{EOS/Tier}$ . Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit physiologischer Kochsalzlösung und Vernebelung mit OVA-Lösung) mitgeführt.

Die prozentuale Hemmung der Eosinophilie der mit Substanz behandelten Versuchsgruppe wird nach folgender Formel berechnet:

$$\{((\text{OVAC} - \text{SC}) - (\text{OVAD} - \text{SC})) / (\text{OVAC} - \text{SC})\} \times 100 \% = \% \text{ Hemmung}$$

(SC = Vehikel behandelte und mit 0,9 %iger Kochsalzlösung gechallengte Kontrollgruppe; OVAC = Vehikel behandelte und mit 1 %iger Ovalbuminsuspension gechallengte Kontrollgruppe; OVAD = Substanz behandelte und mit 1 %iger Ovalbuminsuspension gechallengte Versuchsgruppe)

Die Testsubstanzen werden intraperitoneal oder oral als Suspension in 10 % Polyethylenglycol 300 und 0,5 %iger 5-Hydroxyethylcellulose 2 Stunden vor der Allergen-Challenge appliziert. Die Kontrollgruppen werden entsprechend der Applikationsform der Testsubstanz mit dem Vehikel behandelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Spätphasen-Eosinophilie nach intraperitonealer Applikation von 10 mg/kg um 30 % bis 100 % und nach oraler Applikation von 30 mg/kg um 30 % bis 75 %.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit besonders geeignet für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.



### Beispiel 6: Hemmung der Lipopolysaccharid (LPS)-induzierten Lungen-Neutrophilie in Lewis Ratten

Die Hemmung der pulmonalen Neutrophilen-Infiltration durch die erfindungsgemäßen Substanzen wird an männlichen Lewis Ratten (250-350 g) geprüft. Am Versuchstag werden die Tiere einzeln in offene 1 l Plexiglasboxen gesetzt, die an ein Kopf-Nasen Expositionsgerät angeschlossen sind. Die Tiere werden einem Aerosol aus einer Lipopolysaccharidsuspension (100 µg LPS/ml 0,1 % Hydroxylamin-Lösung) in PBS ausgesetzt (LPS-Provokation). Das LPS/Hydroxylamin-Aerosol wird durch einen mit Druckluft (0,2 MPa) betriebenen Vernebler (Bird micro nebulizer, Palm Springs CA, USA) erzeugt. Die Expositionszeit beträgt 40 Minuten, wobei Normalkontrollen mit einem Aerosol aus 0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung in PBS ebenfalls 40 Minuten lang vernebelt werden.

6 Stunden nach der LPS-Provokation kommt es zu einer maximalen, massiven Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in die Lungen der Tiere. Zu diesem Zeitpunkt werden die Tiere mit einer Überdosis Ethylurethan (1,5 g/kg Körpergewicht i.p.) narkotisiert und eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit 3 x 4 ml Hank's Balance-Lösung durchgeführt. Die Gesamtzellzahl und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten der gepoolten BAL-Flüssigkeit werden anschließend mit einem automatischen Zelldifferenzierungsgerät (Bayer Diagnostics Technicon H1E) bestimmt. Für jedes Tier werden die Neutrophilen (NEUTRO) in der BAL in Mio/Tier berechnet:  $\text{NEUTRO}/\mu\text{l} \times \text{BAL-Recovery (ml)} = \text{NEUTRO/Tier}$ .

Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit 0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung in PBS und Vernebelung mit 100 µg LPS/ml 0,1 % Hydroxylamin-Lösung in PBS) mitgeführt. Die prozentuale Hemmung der Neutrophilie der mit Substanz behandelten Versuchsgruppe wird nach folgender Formel berechnet:

$$\{((\text{LPSC} - \text{SC}) - (\text{LPSD} - \text{SC})) / (\text{LPSC} - \text{SC})\} \times 100 \% = \% \text{ Hemmung}$$

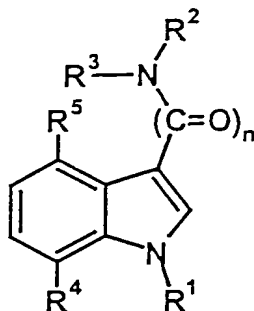
SC = Vehikel behandelte und mit 0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung  
gechallengte Kontrollgruppe; LPSC = Vehikel behandelte und mit LPS (100  
5  $\mu\text{g/ml}$  0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung) gechallengter Kontrollgruppe; LPSD  
= Substanz behandelte und mit LPS (100  $\mu\text{g/ml}$  0,1 %iger Hydroxylamin-  
Lösung) gechallengter Versuchsgruppe.

Die Testsubstanzen werden oral als Suspension in 10 % Polyethylenglycol  
10 300 und 0,5 %iger 5-Hydroxyethylcellulose 2 Stunden vor der  
LPS-Provokation appliziert. Die Kontrollgruppen werden entsprechend der  
Applikationsform der Testsubstanz mit dem Vehikel behandelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Neutrophilie nach oraler  
15 Applikation von 1 mg/kg um 30% bis 90 % und sind somit besonders  
geeignet für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von  
Erkrankungen, die mit dem Wirken von Neutrophilen verbunden sind.

## Ansprüche

### 1. Hydroxyindole der allgemeinen Formel 1,



worin

$n = 1$  oder  $2$  sein kann, und

$R^1$

- (i) für  $-C_{1-10}$ -Alkyl, geradkettig oder verzweigt, steht, gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl,  $-N(C_{1-6}$ -Alkyl) $_2$ ,  $-NHC_{6-14}$ Aryl,  $-N(C_{6-14}$ Aryl) $_2$ ,  $-N(C_{1-6}$ Alkyl)( $C_{6-14}$ Aryl),  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,  $-O-C_{6-14}$ -Aryl,  $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,  $-S-C_{6-14}$ Aryl,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2C_{1-6}$ Alkyl,  $-SO_2C_{6-14}$ Aryl,  $-OSO_2C_{1-6}$ Alkyl,  $-OSO_2C_{6-14}$ Aryl,  $-COOH$ ,  $-(CO)C_{1-5}$ Alkyl,  $-O(CO)C_{1-5}$ Alkyl, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3-14 Ringgliedern, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5-15 Ringgliedern und 1-6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S, sind, wobei die  $C_{6-14}$ Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit  $-C_{1-6}$ -Alkyl,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl,

-N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
-S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -COOH,  
-(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl, -O(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl substituiert sein können, und  
wobei die Alkylgruppen an den carbocyclischen und  
heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein-  
oder mehrfach mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -F, -Cl, -Br, -I, -SO<sub>3</sub>H,  
-COOH substituiert sein können, oder

- (ii) für -C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig  
oder verzweigt-kettig steht,  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH,  
-NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NHC<sub>6-14</sub>Aryl,  
-N(C<sub>6-14</sub>Aryl)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub>Alkyl)(C<sub>6-14</sub>Aryl), -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br,  
-I, -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>6-14</sub>-Aryl, -S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>6-14</sub>Aryl,  
-SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>6-14</sub>Aryl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl,  
-OSO<sub>2</sub>C<sub>6-14</sub>Aryl, -COOH, -(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl -O(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl, mit  
mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder  
mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3-14 Ringgliedern,  
mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder  
mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5-15 Ringgliedern  
und 1-6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,  
wobei die C<sub>6-14</sub>Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und  
heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein-  
oder mehrfach mit -C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
-N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
-S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>Alkyl, -COOH,  
-(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl, -O(CO)C<sub>1-5</sub>Alkyl substituiert sein können,  
steht, und wobei die Alkylgruppen an den carbocyclischen  
und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls  
ein- oder mehrfach mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -F, -Cl, -Br, -I, -SO<sub>3</sub>H,  
-COOH substituiert sein können,

$R^2$  und  $R^3$

- (i) jeweils unabhängig für Wasserstoff oder  $-C_{1.5}$ -Alkyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1.6}$ -Alkyl,  $-N(C_{1.6}$ -Alkyl) $_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-O-C_{1.6}$ -Alkyl,  $-S-C_{1.6}$ -Alkyl,  $-Phenyl$ ,  $-Pyridyl$ ,  $-Phenyl$ , gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit  $-C_{1.3}$ -Alkyl,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1.3}$ -Alkyl,  $-N(C_{1.3}$ -Alkyl) $_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-COOC_{1.3}$ -Alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-O-C_{1.3}$ -Alkyl,  $-S-C_{1.3}$ -Alkyl,  $-O(CO)-C_{1.3}$ -Alkyl,  $-Pyridyl$ , gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit  $-C_{1.3}$ -Alkyl,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-COOC_{1.3}$ -Alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-O-C_{1.3}$ -Alkyl,  $-S-C_{1.3}$ -Alkyl,  $-O(CO)-C_{1.3}$ -Alkyl, bedeuten, wobei nur einer von  $R^2$  und  $R^3$  für Wasserstoff steht und wobei die Alkylgruppen an den carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-SO_3H$ ,  $-COOH$ ,  $-(CO)C_{1.5}$ -Alkyl oder  $-O(CO)C_{1.5}$ -Alkyl substituiert sein können, steht, oder
- (ii)  $NR^2R^3$  zusammen einen gesättigten oder ungesättigten fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der bis zu 3 Heteroatome, vorzugsweise N, S und O enthalten kann, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit  $-C_{1.3}$ -Alkyl,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-COOC_{1.3}$ -Alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-O-C_{1.3}$ -Alkyl,  $-S-C_{1.3}$ -Alkyl oder  $-O(CO)-C_{1.3}$ -Alkyl substituiert,

$R^4$  und  $R^5$  für  $-H$  oder  $-OH$  stehen, wobei mindestens einer von beiden  $-OH$  sein muss, oder Salze der Verbindungen nach Formel 1.

2. Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 und 2 mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der D-Form, der L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen.

5

3. Verbindungen Anspruch 1 oder 2,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass  $n = 2$ .

10

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass  $R^4 = -OH$  und  $R^5 = -H$ .

15

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass  $-NR^2R^3$  für ein mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes Phenylamino oder Pyridylamino steht.

20

6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass  $R^1$  ein substituierter Benzylrest ist.

25

7. Verbindungen gemäß Anspruch 6,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass der Benzylrest mindestens einen Substituenten in ortho-Position am Phenylring enthält..

30

8. Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 ausgewählt aus:

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-4-hydroxyindol-3-yl]-carbonsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-  
carbonsäureamid,

5 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-4-hydroxyindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

10 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-fluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(3-nitrobenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2,6-difluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-  
yl]-glyoxylsäureamid,

15 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2,4-difluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-  
yl]-glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

20 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2,6-dichlorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-  
yl]-glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-methylbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2,6-dimethylbenzyl)-7-hydroxyindol-  
3-yl]-glyoxylsäureamid,

25 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-(1-hexyl-7-hydroxyindol-3-yl)-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-(1-isobutyl-7-hydroxyindol-3-yl)-  
glyoxylsäureamid,

30 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-(1-cyclopropylmethyl-7-hydroxyindol-3-  
yl)-glyoxylsäureamid,

N-(2,6-Dichlorphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(2,6-Dichlorphenyl)-[1-(2-fluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid,

N-(4-Pyridyl)-[1-(2-fluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid,

5 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-pyridylmethyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid,

1-(4-Fluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl)-glyoxylsäurepiperidid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-hydroxybenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid,

10 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]- glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-trifluormethylbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]- glyoxylsäureamid,

15 N-Methyl-N-(pyridin-4-yl)-[1-(2-fluorbenzyl)-7-hydroxyindol- 3-yl]-glyoxylsäureamid,

N-(2,6-Dimethylpyridin-4-yl)-[1-(2-fluorbenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-carboxybenzyl)-7-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid,

20 und physiologisch verträgliche Salze davon.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 mit  $n = 1$ ,

25 **dadurch gekennzeichnet,**

dass man Indol-3-carbonsäuren der Formel 2 mittels Säurechloriden in die analogen Indol-3-carbonsäurechloride der Formel 3 überführt, durch Reaktion mit primären oder sekundären Aminen zu den korrespondierenden Amiden umsetzt und durch Abspaltung einer Schutzgruppe die Verbindungen nach Formel 1 mit  $n = 1$  freisetzt.

30



10. Verfahren gemäß Anspruch 9,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass man Thionylchlorid oder Oxalylchlorid als Säurechloride zur  
Synthese der Indol-3-carbonsäurechloride nach Formel 3 verwendet.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass man die Indol-3-carbonsäurechloride nach Formel 3 mit  
primären oder sekundären Aminen in Gegenwart einer Hilfsbase  
umsetzt, vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses des als  
Reaktionspartner verwendeten Amins, eines tertiären Amins,  
beispielsweise von Pyridin oder Triethylamin, sowie anorganischer  
Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide oder Alkalihydride.
12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß  
Anspruch 1 mit  $n = 2$ ,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass man Indole der Formel 4 mit Oxalylchlorid in die analogen  
Indol-3-yl-glyoxylsäurechloride der Formel 5 überführt, durch  
Reaktion mit primären oder sekundären Aminen zu den  
korrespondierenden Amiden umsetzt und durch Abspaltung einer  
Schutzgruppe die Verbindungen nach Formel 1 mit  $n = 2$  freisetzt.
13. Verfahren gemäß Anspruch 12,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass man Indol-3-yl-glyoxylsäurechloride nach Formel 5 mit primären  
oder sekundären Aminen in Gegenwart einer Hilfsbase umsetzt,  
vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses des als  
Reaktionspartner verwendeten Amins, eines tertiären Amins,  
beispielsweise von Pyridin oder Triethylamin, sowie anorganischer  
Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide oder Alkalihydride.

14. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Hemmung der Phosphodiesterase 4 therapeutisch nützlich ist.

5

15. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.

10

16. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Neutrophilen verbunden sind.

15

17. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 neben üblichen physiologisch verträglichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise Hilfsstoffen.

20

18. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**,  
dass eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht werden.

25

19. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder Arzneimitteln nach Anspruch 17 in Kombination untereinander oder in Kombination mit anderen pharmazeutischen Wirkstoffen.

30

### Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte 4- oder/und 7-Hydroxyindole, Verfahren  
5 zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die diese  
Verbindungen enthalten sowie die pharmazeutische Verwendung dieser  
Verbindungen, die Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 sind, als Wirkstoffe  
zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Hemmung der  
10 Phosphodiesterase 4-Aktivität in immunkompetenten Zellen (z.B.  
Makrophagen und Lymphozyten) durch die erfindungsgemäßen  
Verbindungen zu beeinflussen sind.